

# 実験的Thyrotoxic Osteoporosisに関する組織学的 ならびにMicroradiographyによる検索

著者	日下部 明
号	462
発行年	1967
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18360">http://hdl.handle.net/10097/18360</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      くさ か べ                      あきら  
日 下 部                      明

学 位 の 種 類                      医      学      博      士

学 位 記 番 号                      医 博 第    4 6 2    号

学位授与年月日                      昭 和   4   2   年   3   月   2   4   日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程                      東北大学大学院医学研究科  
( 博士課程 ) 外科学専攻

学 位 論 文 題 目                      実験的 Thyrotoxic Osteoporosis に関する組  
織学的ならびに Microradiography による検  
索

( 主 査 )

論文審査委員    教授 飯   野   三   郎    教授 諏   訪   紀   夫

教授 星   野   文   彦

## 論 文 内 容 要 旨

Osteoporosis 発生に関する諸因子のうちで内分泌機能障害の重要性は周知のところである。その中で著者は今回、Ca, P, および蛋白代謝に対し強力な作用をもつといわれる甲状腺ホルモンについて検討した。甲状腺ホルモンの骨に対する影響については、Recklinghausen (1891), Köppen (1892) 以来 Dunlap, Askanazy & Rutishauser らの報告により、特に "thyrotoxic osteoporosis" が注目されるようになった。この場合その Ca, P, および蛋白代謝に対する影響に関しては、Aub, Krane らの多数の報告がみられるにもかかわらず、骨変化の組織学的検索については、わずかに Silberberg, Follis らの報告にみるに過ぎない。

著者は動物に甲状腺ホルモンを投与することにより hyperthyroidism の状態を作り、これを長時間持続させて thyrotoxic osteoporosis を作り、甲状腺ホルモンの骨に及ぼす影響を組織学的に観察するのみならず、さらにこの場合の骨変化をできるだけ定量的にとらえんとし、quantitative microradiography により骨塩沈着度ならびに骨梁密度を測定、検討した。

成熟雄家兎（体重 3 kg 前後）80 羽に乾燥甲状腺末 (Thyradin) 150 mg を毎日経口的に、2, 4, 6, 9, 12 週間持続投与した投与群と、全く投与を施さずに飼育した対照群について比較した。実験動物は各群 10 羽ずつ屠殺し、その脊椎、大腿骨および諸臓器を採取して組織学的に比較観察し、これら動物の全身状態を知る一指標として体重変動についても記録した。

また quantitative microradiography により、椎体辺縁石灰化部、骨梁部、骨皮質部の骨塩沈着度を測定し、脊椎椎体における骨塩分布状態を検索した。さらに投与群における骨塩沈着度の経時的变化についても検討を加えた。骨梁の増減を定量的にとらえるべく、この microradiogram を一定倍率（8 倍）に拡大焼付けして切り抜き、骨梁部と椎体全部との比を重量法で計測、椎体の単位面積当たりの骨梁部の占める比率、すなわち比骨梁面積を算出、各群について比較した。またこの同じ拡大像について、比骨梁数（単位長さの横線と交叉する骨梁の数）、比骨梁巾（単位長さの横線と交叉する骨梁の巾の和）、平均骨梁巾（比骨梁巾／比骨梁数）、および骨皮質巾（椎体中心を通る横線と交叉する骨皮質の巾）をそれぞれ測定して、経時的椎移を比較、椎計学的に検討した。

以上の結果の大要は次の通りであつた。

1) 体重については、Thyradin 投与群では 6 週を過ぎると急激に減少し、12 週では実験開始時のほぼ半分に近く著減した。

2) 脊椎の組織像では、Thyradin 投与 4 週までは著変を認めず、9 週から 12 週になると骨梁の減少、菲薄化、著るしい侵蝕、破壊像、および盛んな骨吸収像を特徴とした osteo-

porosis を認めた。大腿骨でもほぼ同様の所見を認めたが、脊椎における変化ほど顕著でなかった。これらは Follis の記載した hyperthyroidism における osteoporosis の組織像に近いものであつたが、ostitis fibrosa の像は認めえなかつた。

3) 諸臓器においては、甲状腺に萎縮、変性像、腎ならびに副腎に末梢循環障害に近い所見を認めた。

4) Microradiogram 所見では、Thyradin 投与6週を過ぎると骨吸収像が著明となり12週では典型的 osteoporosis の像を認め、骨塩沈着も全般に低く、不均等となつていた。

5) Quantitative microradiography による椎体における骨塩分布状態には、椎体辺縁：98<骨梁：105÷骨皮質：104の如き関係がみられた（数値は線吸収係数 $\mu\text{cm}^{-1}$ である）。

6) 経時的にみた投与群椎体における骨塩沈着度は、9週まではほとんど変動なく経過するが、12週になると椎体全体としてやゝ低下する。

7) Microradiogram による比骨梁面積は経時的に漸減し、Thyradin 投与12週では対照の23.9に対し、8.7と著明な減少を示した。比骨梁面積は海綿骨密度にほぼ比例すると考えられることから、thyrotoxic osteoporosis の存在を確認し得たものと考えらる。

8) 比骨梁面積の減少から骨粗鬆化を証明し得たが、これが骨梁の数の減少と、巾の狭小化の、何れが主体をなすかを明らかにせんと試みた結果、比骨梁数は軽減する傾向にあるが、著るしい減少はみられず、比骨梁巾、および平均骨梁巾は、12週群で対照の半分以下に減少することを知つた。また骨皮質巾は逆にやゝ増加する傾向にあつた。以上から著者の実験による thyrotoxic osteoporosis にみる骨粗鬆化は、主として骨梁巾の著るしい減少によるものと推論し得る。

甲状腺ホルモンによる骨変化は、osteoporosis, osteomalacia, ostitis fibrosa の像が混在するといわれているが、著者の実験では、比骨梁巾、比骨梁面積の減少により osteoporosis, および骨塩沈着度の低下により osteomalacia 様変化の混在することが明らかとなつたが、ostitis fibrosa の像は認め得なかつた。

また甲状腺ホルモンは、血清Ca、尿中Caの増加、ならびに bone formation rate, bone resorption rate の両者を増加させるともいわれているが、著者の実験による thyrotoxic osteoporosis は、主に bone resorption rate の増加によるものであろうと推定された。

Osteoporosis の発生機序を考える時、この thyrotoxic osteoporosis は、Albright, Reifenshtein らの内分泌説と、Nordin らのCa欠乏説の両者の中間に位置するものとも考えられ、これらの機序の解明は今後の興味ある問題であらう。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Osteoporosis を発生せしめるにはいろいろの原因が考えられるが著者はそうした諸因子の中で今まであまり問題にされていなかった甲状腺ホルモンの骨に及ぼす影響すなわち Thyradin 投与による thyrotoxicosis がいかなる形の osteoporosis を招来するかを検索した。まず実験家兎の脊椎組織像では Thyradin 投与 9 週から 12 週位になると骨梁の減少、菲薄化、著しい侵蝕、破壊像および盛んな骨吸収像を特徴とした osteoporosis の像を認めている。Microradiogram 所見から検討すると投与 6 週を過ぎたところから骨吸収が著明となり 12 週では典型的 osteoporosis の像を認め、骨塩沈着も全般に低くかつ不均等となつた。さらに椎体における骨塩分布状態について quantitative microradiography により椎体辺縁<骨梁≡骨皮質の関係を見ている。また骨塩沈着度の面から観察して Thyradin 投与群椎体で 9 週までは軽度の低下で経過し、12 週になると椎体全体として著明な低下を来たすことを知つた。次に osteoporosis の組織形態学的信憑性を示す一定断面の骨梁について調査したところ microradiogram によつて見た比骨梁面積は経時的に漸減し 12 週では対照の約半と著明な減少を示しこれからも thyrotoxicosis の状態における osteoporosis の存在を認め得たものと考えている。この骨梁面積の減少は骨梁数における減少よりも骨梁幅の減少すなわち骨梁の削瘦によるものであることを知つた。この事実はいかかると thyrotoxic osteoporosis が osteoclastic activity の亢進による bone destruction, ならびに骨塩沈着の低下、骨梁幅の削減が特有であり、すなわち骨破壊は骨梁の表面から脱 Ca され、次に脱 Ca された骨梁の骨基質が吸収されて骨梁幅の減少をきたして進行していくものと推定している。

著者は以上の実験的骨変化に考察を加え、thyrotoxic osteoporosis は甲状腺ホルモンによる B. M. R. の亢進ならびに直接作用による bone formation, resorption rate の両者の増加、Ca-negative balance による demineralization, osteoclastic activity の亢進による bone destruction のうち主に bone resorption の増大によるものであると考えている。以上の事実は種々の形の osteoporosis の発生機序を考える時、著者の行なつた thyrotoxic osteoporosis が内分泌失調説と Ca 欠乏説の中間に位置するものと考えられることから、この機序の解明は今後の osteoporosis 追究にとつてきわめて重要な意味をもつものであると考えられる。

本研究は基礎・臨床にまたがる重要な研究の 1 部をなすもので十分学位に値するものと認める。